

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成20年4月24日(2008.4.24)

【公表番号】特表2007-528884(P2007-528884A)

【公表日】平成19年10月18日(2007.10.18)

【年通号数】公開・登録公報2007-040

【出願番号】特願2007-502262(P2007-502262)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/34 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

C 0 7 D 451/02 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/34 C S P

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 405/06

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/404

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 451/02

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/46  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/55  
 A 6 1 K 31/4545  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 25/18  
 A 6 1 P 25/24  
 C 0 7 D 403/12

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月5日(2008.3.5)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

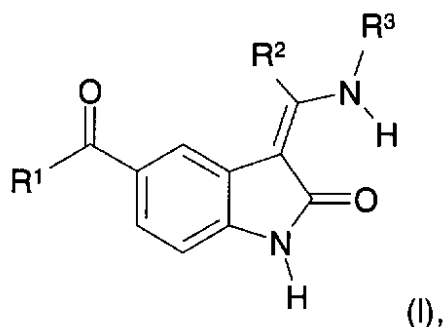
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、混合物又はその塩。

【化 1】



(式中、

R<sup>1</sup>は、直鎖若しくは分岐C<sub>1-5</sub>-アルキル基(該水素原子を全体的若しくは部分的にフッ素原子と置き換えてよい)、又は

アリール基(任意に、フッ素、塩素若しくは臭素原子で置換されていてもよく、アリール基は、フェニル若しくはナフチル基を意味する)を表し、

R<sup>2</sup>は、直鎖若しくは分岐C<sub>1-7</sub>-アルキル若しくはC<sub>3-7</sub>-シクロアルキル基、

群N、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する5若しくは6員ヘテロアリール基(任意に、1若しくは2個のフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又は1若しくは2個のニトロ、シアノ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキル若しくはC<sub>1-3</sub>-アルコキシ基で置換されていてもよく、前記ヘテロ原子と置換基は両方とも同一又は異なってよい)、

2個の隣接炭素原子が一緒にメチレンジオキシ、エチレンジオキシ若しくはジフルオロメチレンジオキシ基を介して連結されているフェニル基、

別のフェニル環、又は群N、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を有する5若しくは6員ヘテロ芳香族環(該ヘテロ原子は同一又は異なってよい)が環付加しているフェニル基(該二環式基は、1若しくは2個のフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又

は 1 若しくは 2 個のニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル若しくは $C_{1-3}$ -アルコキシ基で置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい)、又は

1 ~ 3 個のフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、又は 1 ~ 3 個の $C_{1-3}$ -アルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、トリフルオロメチル、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルコキシ、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルコキシ-カルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルコキシ、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルコキシ、アミノ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルコキシ、カルボキシ- $C_{1-3}$ -アルコキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルコキシ、ピペリジニルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルコキシ、ピペラジニルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルコキシ、4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジニルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルコキシ、カルボキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルコキシ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、フタルイミド、ピロリル又はモノ-若しくはジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピロリル基で置換されていてもよいフェニル基(該置換基は同一又は異なってよい)を表し、かつ

$R^3$ は、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル基、

シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル若しくはシクロペンチル基(ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルコキシ、 $C_{1-3}$ -アルキル、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノ、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシ-カルボニル-アミノ、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、N-( $C_{1-3}$ -アルキル)-N-(フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、ピペリジノ- $C_{1-3}$ -アルキル、ピペラジノ- $C_{1-3}$ -アルキル、4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジノ- $C_{1-3}$ -アルキル、ピロリジノ- $C_{1-3}$ -アルキル、2-オキソ-ピロリジノ- $C_{1-3}$ -アルキル、モルフォリノ- $C_{1-3}$ -アルキル、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ若しくはエチレンジオキシ基で置換されている)、

シクロペンチル若しくはシクロヘキシル基(3位若しくは4位のメチレン基が各場合、酸素若しくはイオウ原子、スルホニル基若しくはスルフィニル基と置き換わっている)、シクロヘキシル基( $C_{1-3}$ -アルキル及びヒドロキシ基で置換されている)、

5 ~ 7 員シクロアルキレンイミノ基(4位のメチレン基を酸素若しくはイオウ原子、スルホニル基若しくはスルフィニル基と置き換えてよい)、

ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ホモピペリジン-4-イル若しくはピロリジン-3-イル基(該アミノ-窒素原子のところで直鎖若しくは分岐 $C_{1-5}$ -アルキル、ベンジル、 $C_{1-5}$ -アルキル-カルボニル、 $C_{1-5}$ -アルキル-スルホニル、フェニル-カルボニル、フェニル-スルホニル、ヒドロキシカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、モルフォリノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ-カルボニル、 $C_{1-5}$ -アルキル-アミノ-カルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ-スルホニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、アミノ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシ-カルボニル-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニル、4-[ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ]-フェニル-カルボニル、4-[ジ-(

C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ]-フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニル若しくはピロリジノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニル基にて置換されていてもよい)、

ピペリジン-4-イル基(該炭素骨格のところで1~4個のC<sub>1-3</sub>-アルキル基にて置換されている)、

ピペリジン-1-イル基(該炭素骨格のところで1~4個のC<sub>1-3</sub>-アルキル基にて置換されていてもよい)

ピペラジニル基(4位でC<sub>1-3</sub>-アルキル基にて置換されていてもよく、該アルキル基は2位からヒドロキシ基にて置換されていてもよい)、又は

6-メチル-6-アザ-ピシクロ[3.1.1]ヘプタニル若しくは8-メチル-8-アザ-ピシクロ[3.2.1.]オクタニル基を表し、

このとき上記アルキル基は直鎖又は分岐していてもよい。)

#### 【請求項2】

式中、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が請求項1の定義どおりであり、かつ

R<sup>1</sup>がメチル、エチル、プロピル又はフェニル基を表す、

請求項1記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、混合物又はその塩。

#### 【請求項3】

式中、

R<sup>1</sup>がメチル、エチル、プロピル又はフェニル基を表し、

R<sup>2</sup>がピリジニル、ピラジニル若しくはフラニル基、

直鎖若しくは分岐C<sub>1-7</sub>-アルキル基、

2個の隣接炭素原子が一緒にメチレンジオキシ、エチレンジオキシ若しくはジフルオロメチレンジオキシ基を介して連結されているフェニル基、又は

1若しくは2個のフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又は1若しくは2個のC<sub>1-3</sub>-アルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニルアミノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルコキシカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル、カルボキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルコキシカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル若しくはC<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル基で置換されていてもよいフェニル基(該置換基は同一又は異なってよい)を表し、かつ

R<sup>3</sup>が、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル基、

シクロヘキシル基(ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、カルボキシ、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-N-(フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピペリジノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピペラジノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピロリジノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、2-オキソピロリジノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、モルフォリノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル若しくはジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ基で置換されている)、

シクロヘキシル基(4位のメチレン基がイオウ原子と置き換わっている)、

ピペリジニル基(該アミノ-窒素原子のところでC<sub>1-3</sub>-アルキル、ベンジル、カルボキシ、ヒドロキシカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル若しくはジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル基にて置換されていてもよい)、又は

4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジニル基を表し、

このとき上記アルキル基は直鎖又は分岐していてもよい、

請求項2記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー

、混合物又はその塩。

【請求項 4】

式中、

$R^1$  がメチル又はエチル基を表し、

$R^2$  がフラニル基、

エチル、プロピル、ブチル若しくはペンチル基、

2 個の隣接炭素原子と一緒にメチレンジオキシ若しくはエチレンジオキシ基を介して連結されているフェニル基、又は

1 若しくは 2 個のメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表し、かつ

$R^3$  がシクロヘキシル基（ジメチルアミノ基で置換されている）、

シクロヘキシル基（4 位のメチレン基がイオウ原子と置き換わっている）、又は

ピペリジニル基（該アミノ-窒素原子のところで  $C_{1-3}$ -アルキル基にて置換されている）を表し、

このとき上記アルキル基は直鎖又は分岐していてもよい、

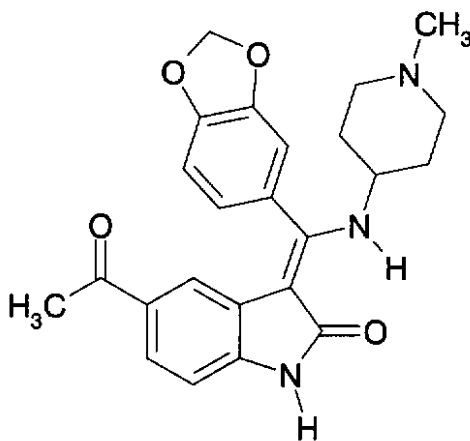
請求項 3 記載の一般式 I の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、混合物又はその塩。

【請求項 5】

請求項 1 記載の一般式 I の以下の化合物：

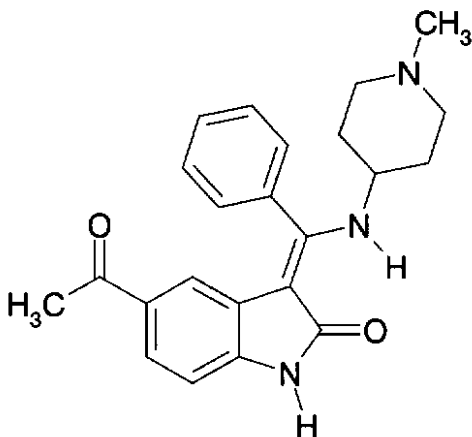
(a) 5-アセチル-3-[ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン

【化 2】

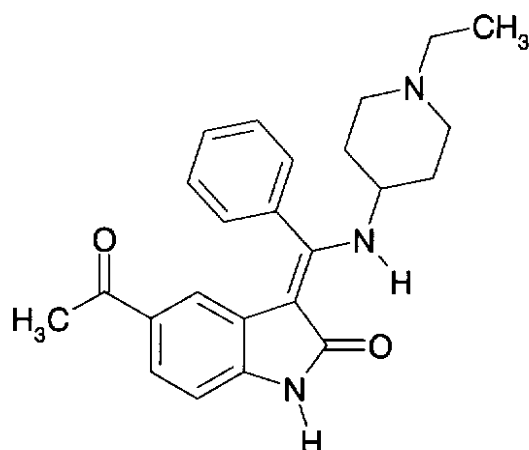


(b) 5-アセチル-3-[フェニル-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン

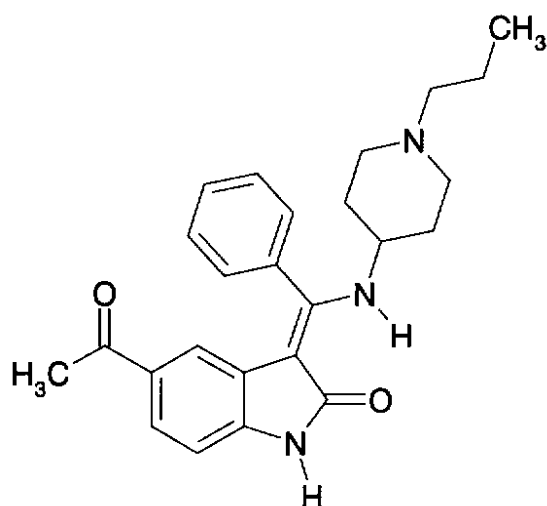
【化 3】



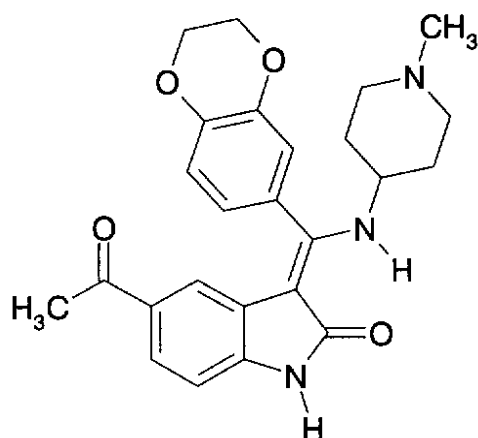
(c) 5-アセチル-3-[フェニル-(1-エチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン  
 【化4】



(d) 5-アセチル-3-[フェニル-(1-プロピル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン  
 【化5】

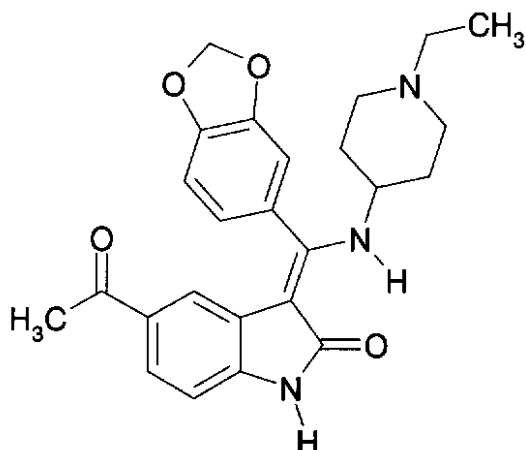


(e) 5-アセチル-3-[(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチリデン]-2-インドリノン  
 【化6】



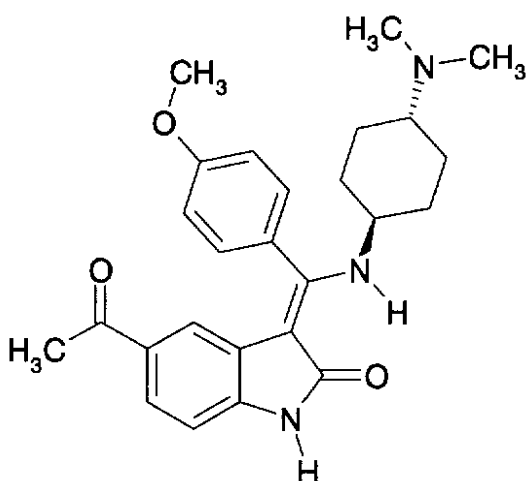
(f) 5-アセチル-3-[ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-(1-エチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン

## 【化 7】



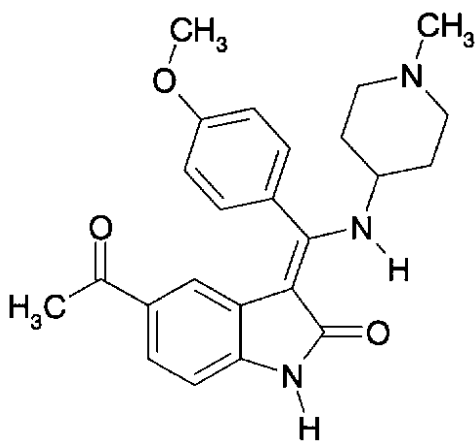
(g) 5-アセチル-3-[4-メトキシ-フェニル-(4-トランス-ジメチルアミノ-シクロヘキシルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン

## 【化 8】



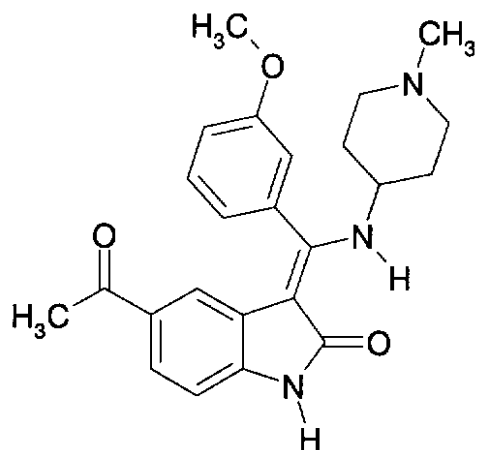
(h) 5-アセチル-3-[4-メトキシ-フェニル-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン

## 【化 9】



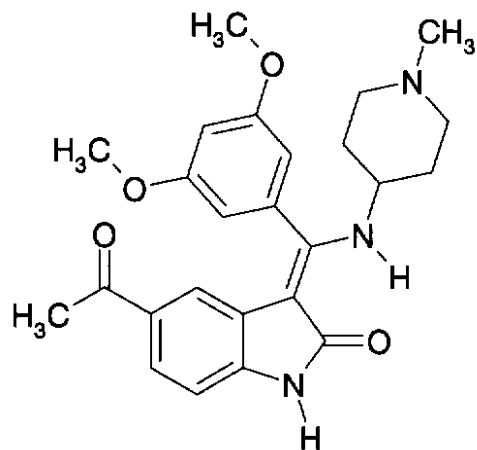
(i) 5-アセチル-3-[3-メトキシ-フェニル-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン

## 【化 1 0】



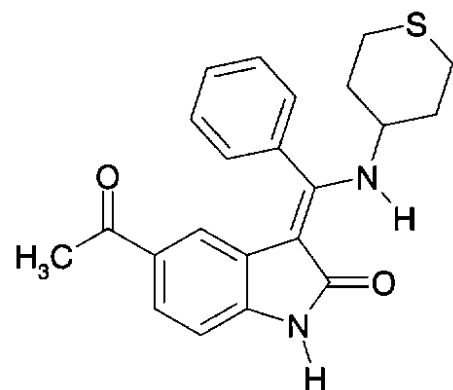
(j) 5-アセチル-3-[3,5-ジメトキシ-フェニル-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン

## 【化 1 1】



(k) 5-アセチル-3-[フェニル-(テトラヒドロチオピラン-4-イルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン

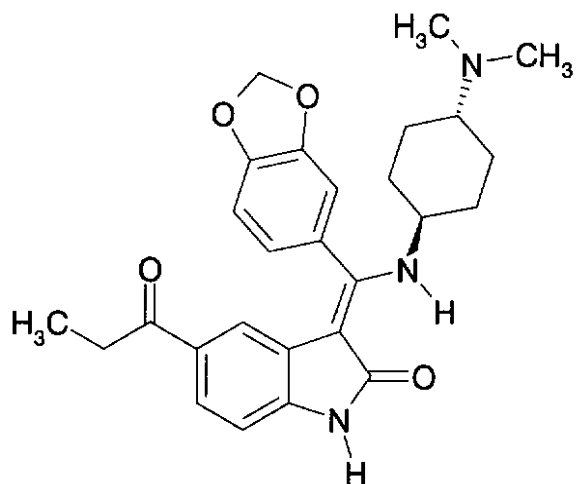
## 【化 1 2】



(l) 5-プロピオニル-3-[ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン

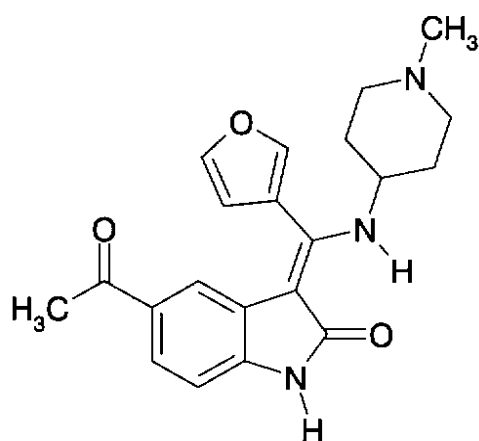


## 【化 1 3】



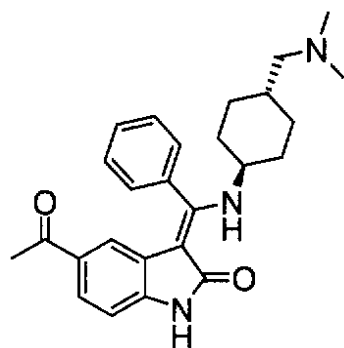
(m) 5-アセチル-3-[フラン-3-イル-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン

## 【化 1 4】



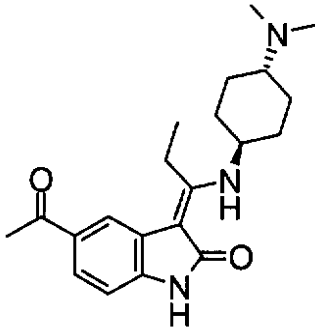
(n) 5-アセチル-3-[1-フェニル-(トランス-4-ジメチルアミノメチル-シクロヘキシルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン

## 【化 1 5】

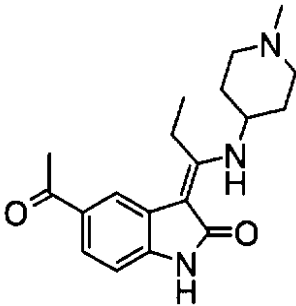


(o) 5-アセチル-3-[(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシルアミノ)-プロピリデン]-2-インドリノン

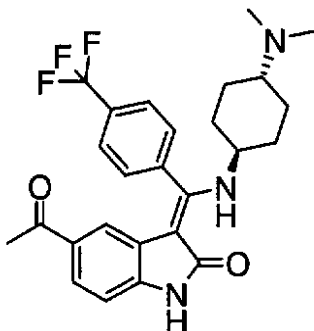
## 【化 1 6】



(p) 5-アセチル-3-[1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ]-プロピリデン]-2-インドリノン  
【化 1 7】



(q) 5-アセチル-3-[4-トリフルオロメチル-フェニル-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシルアミノ)-メチリデン]-2-インドリノン  
【化 1 8】



並びにその互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、混合物又はその塩。

## 【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の、無機若しくは有機酸又は塩基との生理学的に許容しうる塩。

## 【請求項 7】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 6 記載の生理学的に許容しうる塩を含有し、任意に 1 種以上の不活性な担体及び / 又は希釈剤と一緒に含んでよい、医薬組成物。

## 【請求項 8】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の、Ⅰ型及びⅡ型糖尿病、糖尿病関連障害、並びに変性神経疾患、脳卒中、神経外傷性損傷及び双極性障害の治療に適した医薬組成物を調製するための使用。

## 【請求項 9】

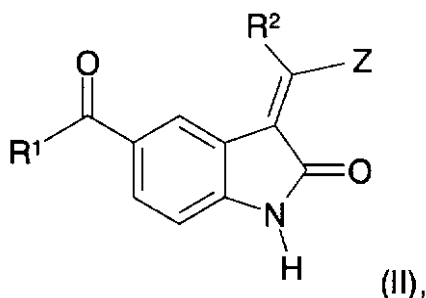
請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を、1 種以上の不活性な担体及び / 又は希釈剤中に非化学的方法で組み入れることを特徴とする請求項 7 記載の医薬組成物の調製方法。

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の一般式 I の化合物の調製方法であって、

a) 下記一般式

【化 19】



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載したとおりに定義され、かつ  $Z$  は脱離基を表す) の化合物を下記一般式のアミンと反応させ、



(式中、 $R^3$  は、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載したとおりに定義され、基  $R^2$  及び / 又は  $R^3$  に含まれるいずれのヒドロキシ、アミノ若しくはイミノ基も一時的に適切な保護基で保護されていてもよい)

b) アミノカルボニル基を含む式 I の化合物を調製するため、カルボキシ基を含む化合物を対応するアミンと反応させ、

c) カルボニルアミノ基を含む式 I の化合物を調製するため、アミノ基を含む化合物を対応する酸塩化物と反応させ、

d) アミノメチル基を含む式 I の化合物を調製するため、シアノ基を含む化合物を水素化して対応するアミノメチル誘導体を生成し、

e) アミノ基を含む式 I の化合物を調製するため、ニトロ基を含む化合物を水素化し、及び / 又は

次に、反応中に使用しうるいずれの保護基も分解し、及び / 又は

このようにして得られた一般式 I の化合物をそのエナンチオマー及び / 又はジアステレオマーに分割し、及び / 又は

このようにして得られた一般式 I の化合物をその塩に変換することを特徴とする方法。